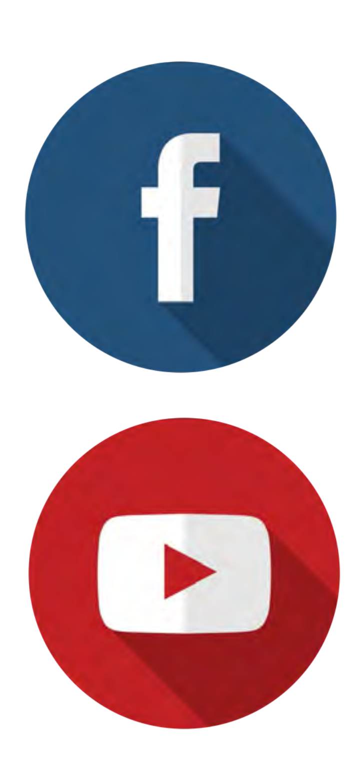
In the name of Allah, the Most Gracious, the Most Merciful







Les infections opportunistes parasitaires et fongiques au cours du SIDA

Pr F. BACHI , Service Biologie Parasitaire,
Institut Pasteur Algérie

❑Introduction :

- Marqueurs cliniques du déficit immunitaire et diagnostic SIDA.
- Contrôle thérapeutique: Arme efficace contre ce syndrome.

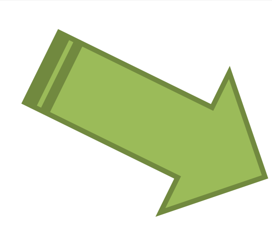
Les principales parasitoses et mycoses rencontrées au cours du SIDA sont:

1. **Pneumocystose : *Pneumocystis jirovecii***
2. **Cryptococcose : *Cryptococcus neoformans***
3. **Candidoses : *Candida***
4. **Toxoplasmose : *Toxoplasma gondii***
5. **Leishmanioses : *Leishmania***
6. **Cryptosporidiose : *Cryptosporidium hominis***
7. **Microsporidioses : *Microspordies***
8. **Blastocystose : *Blastocystis sp***

Acquisition d'une infection par un parasite ou champignon habituellement peu ou pas pathogène



Immunodépression VIH



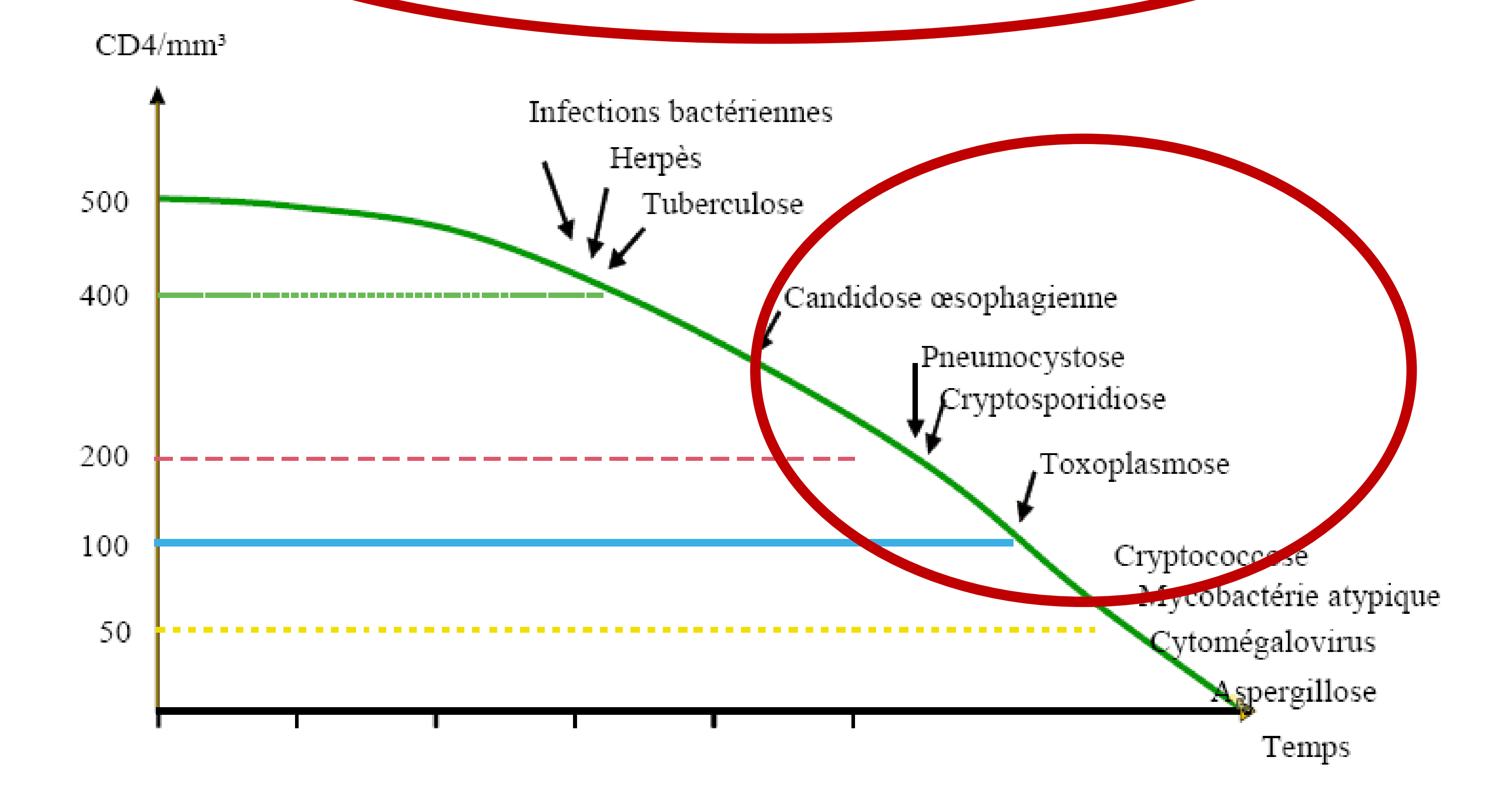
Réactivation ou l'exacerbation d'une infection acquise antérieurement habituellement bénigne

Les opportunistes surviennent chez qui?

- Patients sans prise en charge de l'infection VIH, CD_4 200elets/mm^3

- Rupture de la prophylaxie

Survenue des infections opportunistes en fonction du taux de CD4



Girard PM *et al.* In Doin VIH 2004, Edition Doin

Toxoplasmose

- **Une des plus importante complication infectieuse.**

- **Première cause d'atteinte cérébrale.**

- Elle touchait 25% des sujets VIH + avec 20% de mortalité en phase aigue.

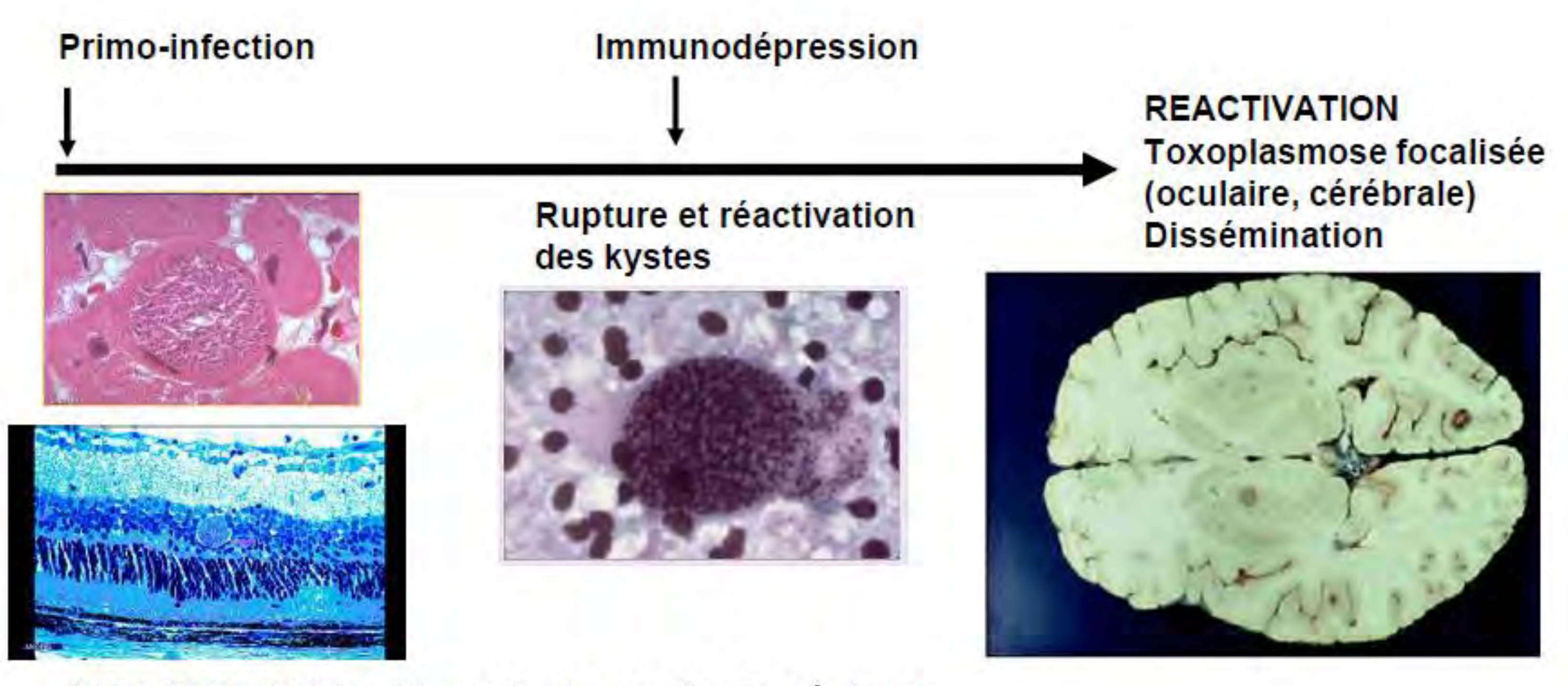
- Physiopathologique : Réactivation

  - **Rechute sérologique :** Augmentation des IgG sans IgM et sans signe clinique.

  - **Rechute sérologique et clinique :** Augmentation des IgG et des signes cliniques minimes.

  - **Rechute clinique :** Absence d'Anticorps et des signes cliniques importants.

Toxoplasmose chez l'immunodéprimé



<u>SIDA (CD4<100/mm3), greffe de moelle allogénique</u>,
Lymphomes, déficits immunitaire cellulaires

Facteurs de pathogénicité liés à l'hôte (immunité, génétique)

Facteurs de risque de toxoplasmose cérébrale au cours de l'infection VIH

Facteurs de susceptibilité accrue:

- CD4<200/mm^3	RR = 20,8
- Titre d'anticorps ≥150 UI/ml	RR = 3,53
- Ac ≠ 22, 25, 69 Kd	RR = 5,4 / 4,7 / 3,4
- HLA DQ3	

Facteurs "protecteurs":

- Prophylaxie	RR = 0,18
- Délétion CCR5Δ32	RR = 0,39
- HLA DQ1	

F. Bélanger et coll. CID,1998 ; L. Meyer JID, 1999 ; J. Franck JCLI, 2001 ; Y. Suzuki et coll. JID 1996, Derouin et coll. AIDS,1996.

Facteurs de pathogénicité liés au parasite

Génotypes et virulence

***T. gondii*: 3 principales lignées clonales: type I,II,III , se différentiant, sur le plan phénotypique par:**

- La virulence chez la souris
  - Type I: grande virulence (DL100: 1 tachyzoïte)
  - Type II et III: virulence faible à modérée (DL100: >10^3 à 10^5 tachyzoïtes), variable suivant les souches
- La vitesse de migration des tachyzoïtes, in vitro
- La vitesse de migration transmembranaire

- **Clinique :**

1) Encéphalite Toxoplasmique :

- **Encéphalite diffuse.**
- **Tableau pseudo tumoral avec des signes déficitaires.**

Facteurs prédictifs ou pronostics :

- Infection au préalable par le parasite attesté par une sérologie positive.
- Présence de manifestations cliniques de stade B ou C de l'infection par le VIH et un nombre de **CD_4 compris entre 100 et 200 / mm^3.**
- Titre d'anticorps anti toxoplasme supérieur à 150 UI/ ml multiplie le risque par 3.

2) Toxoplasmose pulmonaire :

- 4,1- 5,1% des sujets VIH positif, forme disséminée de l'infection.
- Clinique : fièvre, une toux sèche, détresse respiratoire aigue.
- Insuffisance respiratoire aigue.
- **Taux de CD_4 inférieur à $50/mm^3$.**
- **Augmentation des LDH (Lactate Déshydrogénase) corrélée à la gravité de l'atteinte.**

3) Localisation oculaire : Choriorétinite.

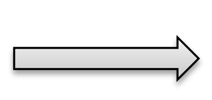
❑Diagnostic :

1) **Tomodensitométrie.**

2) **Téléthorax.**

3) **Sérologie**: **Orientation diagnostic mais rarement un argument décisif.**

- L'ascension des Anticorps est absente ou retardée.
- IgM absentes.
- IgG à un taux très bas.

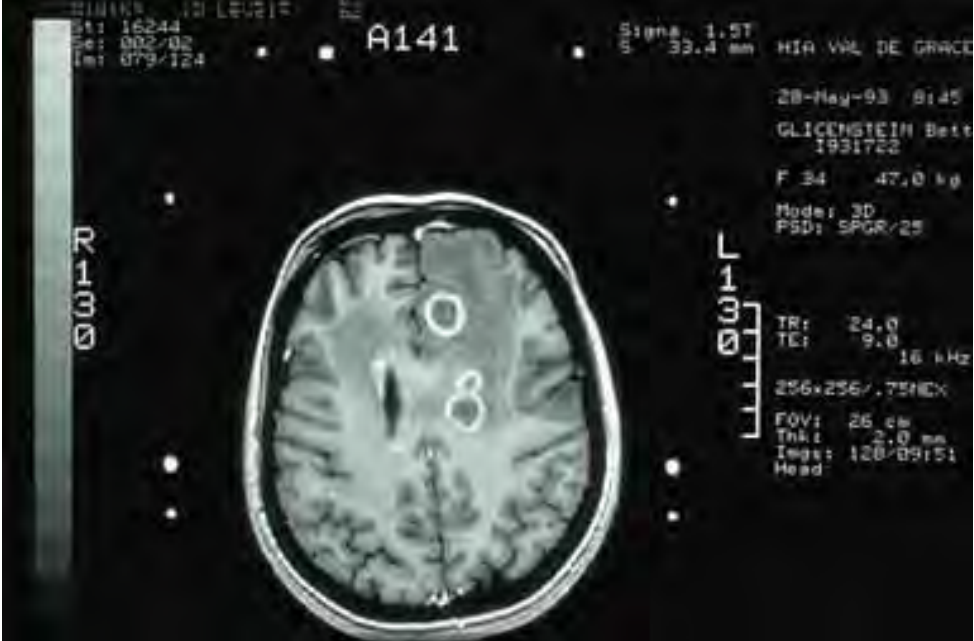


Nécessité de rechercher en parallèle les anticorps dans le LCR.
La charge immunitaire.

La charge immunitaire du LCR : 3 à 4 fois celle du sérum : Atteinte cérébrale.

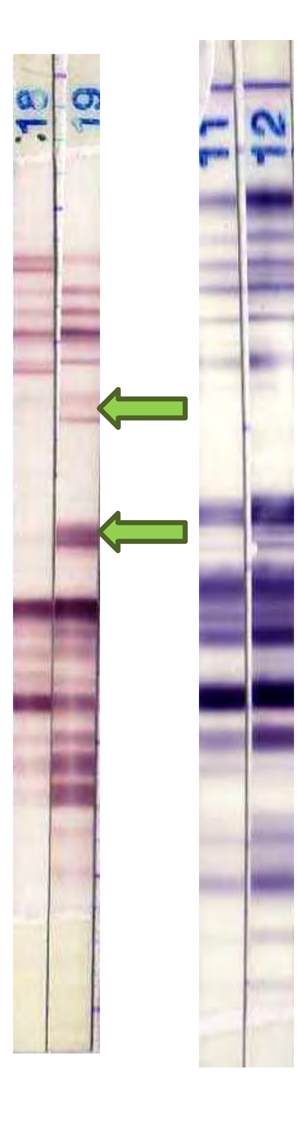
- **Western blot.**


C.T.PACE PLUS
DR TORRENT
R
L


A141
Signa 1.5T
HIA VAL DE GRACE
28-May-93 8:45
F 34 47.0 kg
Mode: 3D
PSD: SPGR/25
R130
L130
TR: 24.0
TE: 9.0
16 kHz
256x256/.75NEX
FOV: 26 cm
Head



Western Blot Sérum/LCR



4) Le diagnostic direct, parasitologique:

Examen direct:

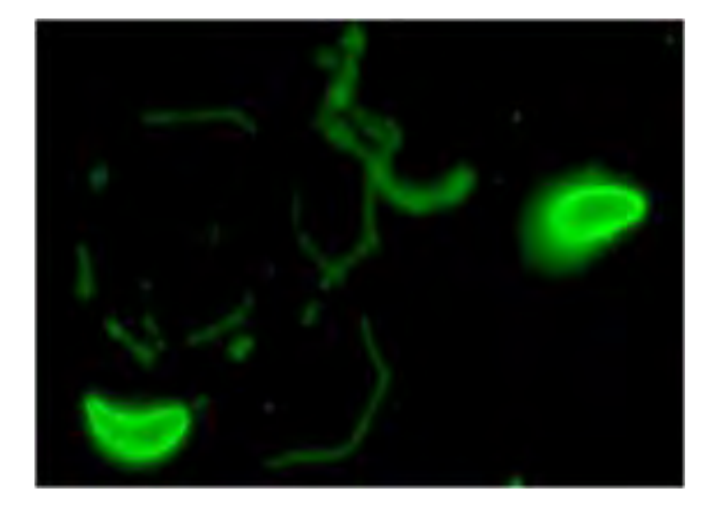
- **Frottis : Giemsa & IFD**
- **Culture :**

  In vivo : souris blanche, génotypage des souches

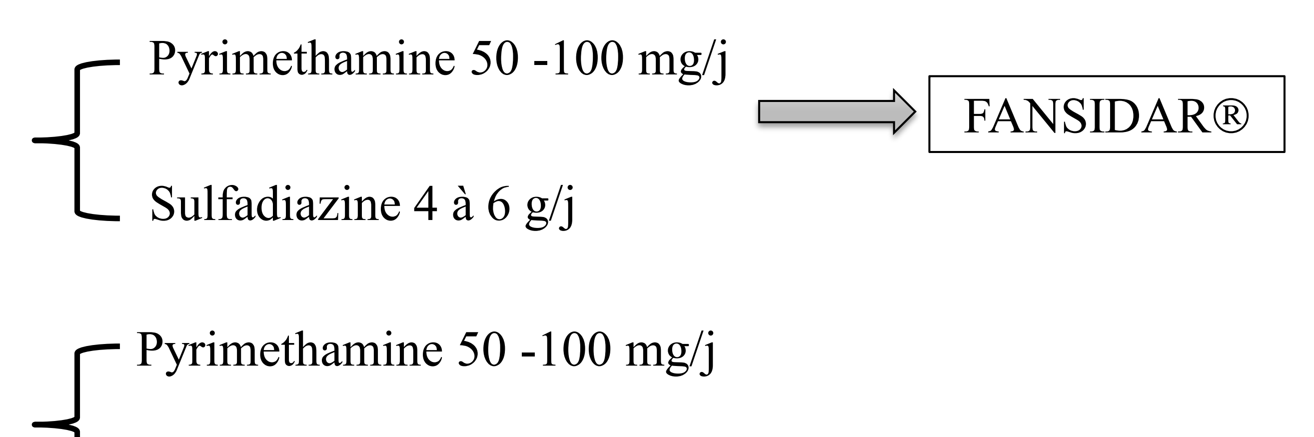
- **PCR**: Fièvre inexpliquée, toxoplasmoses disséminées.

Figure 14 / Toxoplasmes colorés au MGG





Traitement :



Mesures préventives:

- Contrôle sérologique ne devant pas dépasser 3 mois.
- **Traitement préventif ou chimioprophylaxie:**
  - ✓ **Trimethoprime - Sulfamethoxazole : Bactrim® 2g/j**

Leishmanioses

❑Introduction :

La première observation de leishmaniose viscérale au cours d'un état présida: 1985.

Leishmaniose viscérale – VIH :

L'OMS 1998: 2 à 9 % des sujets VIH positifs développeront une leishmaniose viscérale en zone d'endémie.

❑Epidémiologie: Polymorphisme de *Leishmania infantum* et l' extrême variabilité des zymodèmes .

- Prédominance du zymodème Mon 1.
- Zymodèmes non pathogènes chez le sujet immunocompétent responsables d'une leishmaniose viscérale chez le sujet immunodéprimé.
- Zymodèmes dermotropes chez le sujet immunocompétent induisant une forme viscérale chez l'immunodéprimé.
- 17 zymodèmes révélés uniquement dans la coinfection L.V - VIH.

❖ Réseau de surveillance , un réseau mondiale OMS/ONUSIDA.

Coïnfection *L. infantum*/HIV

- **Adultes** : 31-50 ans (77.3 %)
- **Masculin** : 85 %

- **Groupes à risque:**
  - **Drogués intraveineux : 70 %**

    Seringue: mode de contamination

    Homme: Réservoir

  - Hétérosexuels : 12.6 %

  - Homosexuels : 10.2 %

- Etat immunologique : **: 92 < CD_4 < 200 %**

Coïnfection *L. infantum*/HIV

- **Leishmaniose Viscérale typique :**
  - 3 symptômes majeurs : fièvre, splénomégalie, anémie
- **Leishmaniose Viscérale atypique :**
  - **Fièvre isolée**
  - Atteinte **gastro-intestinale: Hépatite Leishmanienne**
  - Atteinte de l'arbre **respiratoire: Pneumopathie**

- **Diagnostic:**
  - **FNS : Pancytopénie: inconstante et non spécifique.**

- **Diagnostic parasitologique:**
  - La ponction de moelle osseuse : habituelle et classique.
  - **Prélèvement de sang périphérique.**
  - **LBA**
  - **Liquide pleural**.

- **Examen direct**
  - Frottis coloré.
  - **sang : Leucocytoconcentration**

- **Culture**

- **PCR.**


Figure 15 / Leishmanies dans les macrophages pulmonaires.



❖ Diagnostic sérologique:

- IFI: insuffisante
- ELISA
- **Immuno-empreinte ou Western Blot:**
  2 critères, sensibilité et spécificité.

Résultats du Western Blot:

- **Critères diagnostic :**
  - ✓ **Bandes 14 – 16 Kd**
  - ✓ **Bandes 30- 46 Kd**
  - ✓ **Bandes 90 Kd**

- **Critère pronostic :**
  - ✓ **Présence d'IgE: Facteur de mauvais pronostic.**

❑ Traitement :

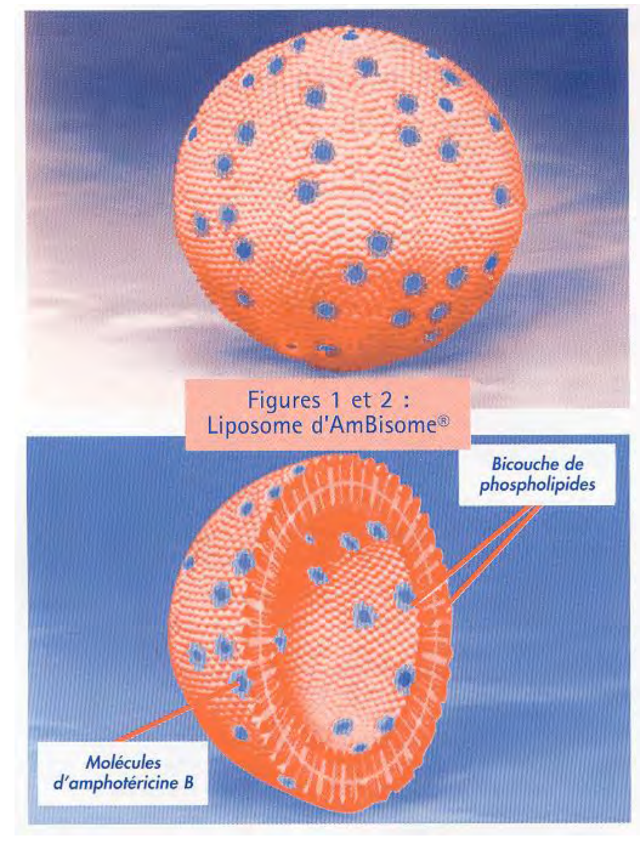
- ✓ **Ampho B liposomale = Ambisome**

Ambisome dose totale : 18mg/kg, 3mg/kg à J0- J1- J2- J3 –J4 et 3mg/kg à J10.

❑ Prophylaxie :

- ✓ Injection mensuelle de Glucantime.
- ✓ Injection par quinzaine de pentacarinat.
- ✓ Injection par quinzaine d'Ambisome.
- ✓ Prise quotidienne d'allopurinol ou d' itraconazol

AmBisome®



- Amphotéricine B encapsulé sous forme de liposome unilamellaire
- Produit hautement efficace
- Effets secondaires réduits
- **Schéma thérapeutique court :**

6 perfusions en 10 jours, dose totale 20mg/Kg

❑Leishmaniose cutanée:

- La leishmaniose cutanée : moins fréquente
- Aspect diffus et d'emblée une leishmaniose viscérale sans épisode cutanée même avec des leishmanies dermotropes
- Sur le plan clinique les lésions sont peu caractéristique .
- Le diagnostic de la leishmaniose cutanée est simple:

  Examen direct & Culture

Cryptosporidiose

- Ingestion d'oocystes sporulés
- **Transmission hydrique +++(eau réservoir)**
- Transmission alimentaire
- Transmission interhumaine possible, milieu urbain et dans les collectivités (crèches, épidémies hospitalières): **Nosocomiale**
- **Dose infectante faible :10 à 100 oocystes**
- **Absence de corrélation entre inoculum et sévérité de la maladie**
- **Contamination per endoscopique: Nosocomiale**
- **Contamination oro-anal: homosexuel**

14 espèces de *Cryptosporidium* sp.
6 infestantes pour l'homme

Cryptosporidium species	Host
C. parvum	Mammals
C. hominis	Humans, primarily
C. muris	mammals
C. andersoni	Bovines, Bactrian camel
C. felis	Felids
C. canis	Canids, humans
C. suis	Pigs
C. wrairi	Guinea pigs
C. baileyi	Gallinaceous birds
C. galli	Chicken, finches
C. meleagridis	Turkeys
C. serpentis	Snakes, lizards
C. saurophilum	Lizards
C. molnari	Sea bream, sea bass

Smith H., Curr Op Inf Dis, 2004

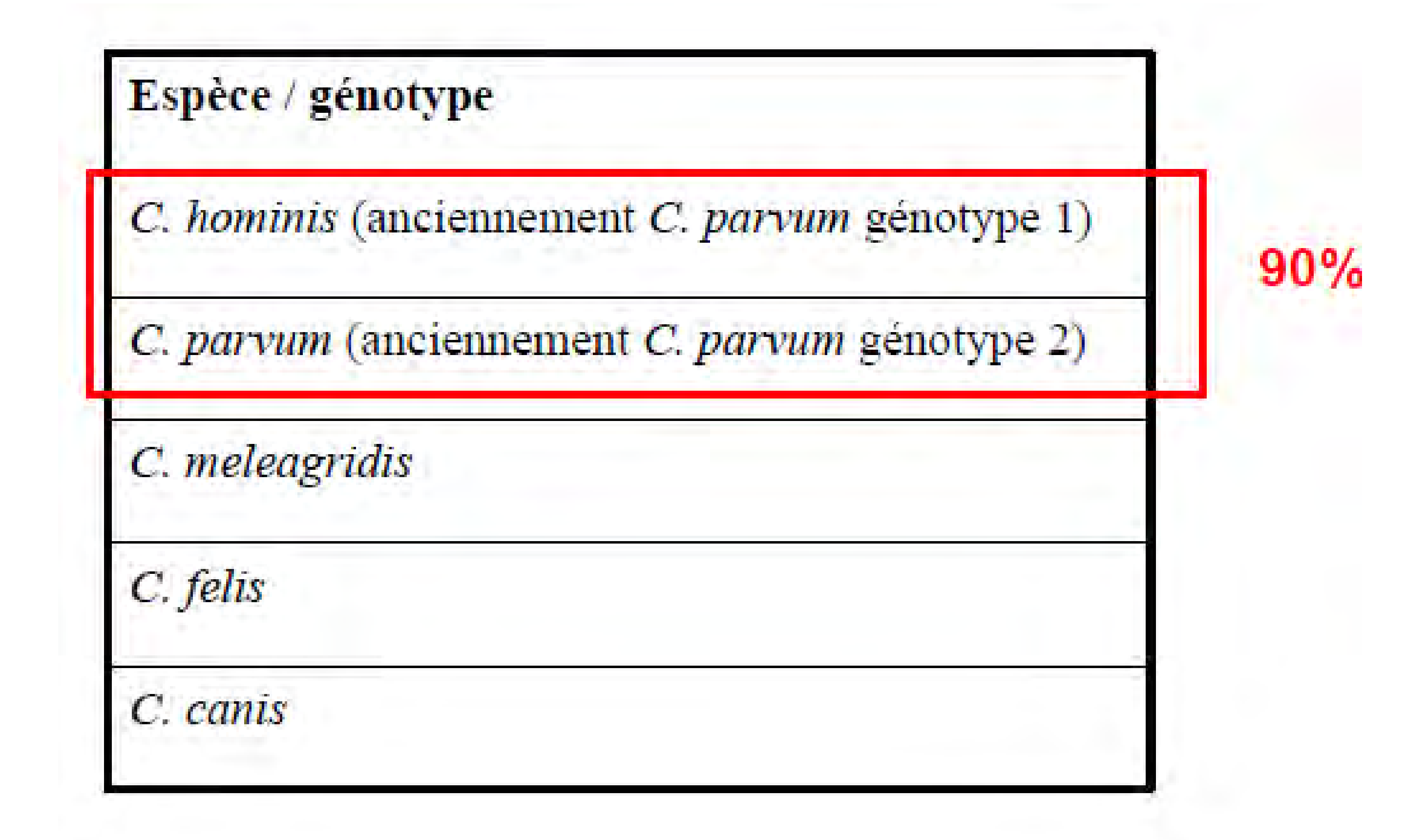
Espèce	Hôte principal
C. parvum	Bovins, ovins, homme
C. hominis	Homme, singe
C. muris	Rongeurs, camélidés
C. andersoni	Bovins, camélidés (gastrique)
C. bovis	Bovins (intestin)
C. ryanae	Bovins (intestin) ⇐
C. felis	Chat
C. wrairi	Cobaye
C. canis	Chien
C. suis	Porc
C. fayeri et C macropodum	Kangourous, marsupiaux ⇐
C. meleagridis	Oiseaux (dinde)
C. baileyi	Poulet, dinde,oiseaux
C. galli	Poulet , autres oiseaux
C. serpentis	Lézards, serpents
C. varanii	Lézards ⇐
C. molnari	poissons

18 Espèces considérées comme valides 2009

Espèces (génotype)	Principaux hôtes
C. andersoni	Bovins
C. baileyi	Volailles
C. bovis	Bovins
C. canis	Chiens
C. fayeri	Kangourous rouges
C. felis	Chats
C. frageli	Crapauds
C. galli	Pinsons, poulets
C. hominis (génotype H, I ou 1)	Humains, singes
C. macropodum	Kangourous gris de l'est
C. meleagridis	Dindes, humains
C. molnari	Poissons
C. muris	Rongeurs
C. parvum (génotype C, II ou 2)	Bovins, autres ruminants, humains
C. ryanae	Bovins
C. scophithalmi	Poissons
C. serpentis	Reptiles
C. suis	Porcs
C. varanii	Lézards
C. wrairi	Cobayes

Aujourd'hui 20 espèces

Principales espèces identifiés chez l'Homme



Espèce / génotype
C. hominis (anciennement *C. parvum* génotype 1)
C. parvum (anciennement *C. parvum* génotype 2)
C. meleagridis
C. felis
C. canis

Le Génotypage

- **Intérêt:**

  - ✓Données épidémiologiques
  - ✓Association de deux espèces

❖*C. hominis* (génotype 1) spécifique de l'homme: réservoir humain.

❖*C. parvum* (génotype 2) transmis par les animaux, exceptionnellement transmis par l'homme: réservoir animal.

Facteurs de risque chez les patients infectés par le VIH

HIV infected patients : Increased susceptibility according to CD4 counts:

x 2 for CD4 counts of 500-1000/mm^3

x 3.6 for CD4 of 100-200/mm^3 ,

x 6 for CD4 counts <100/mm^3

Cama et al. JID 2007: *cross sectional study in HIV-infected patients (2490 patients, 230 with cryptosporidiosis)*

Associated with illness:

- Contact with children <5 years of age (*C. hominis*)

Not associated with illness

- Person to person contact
- Animal contact, presence of animal
- Sexual practices
- Any water related variable

Negatively associated with illness

- Eating raw celery

Source: Cama et al JID 2007, Pozio 1997

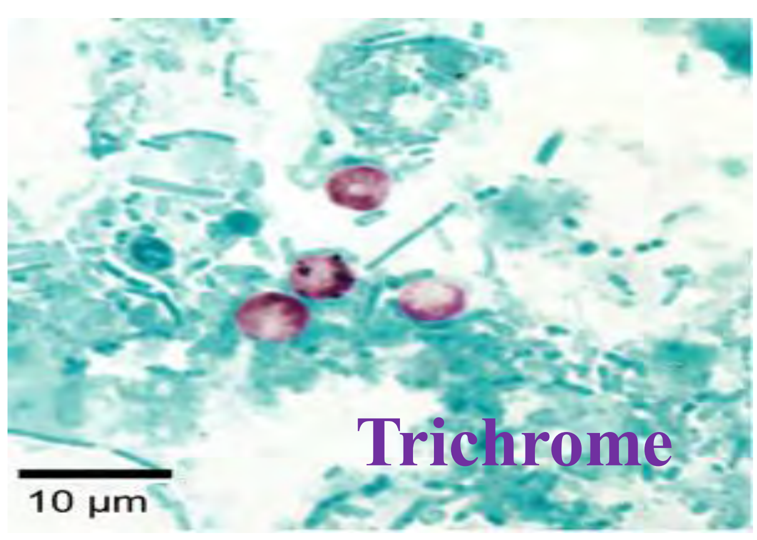
Diagnostic:

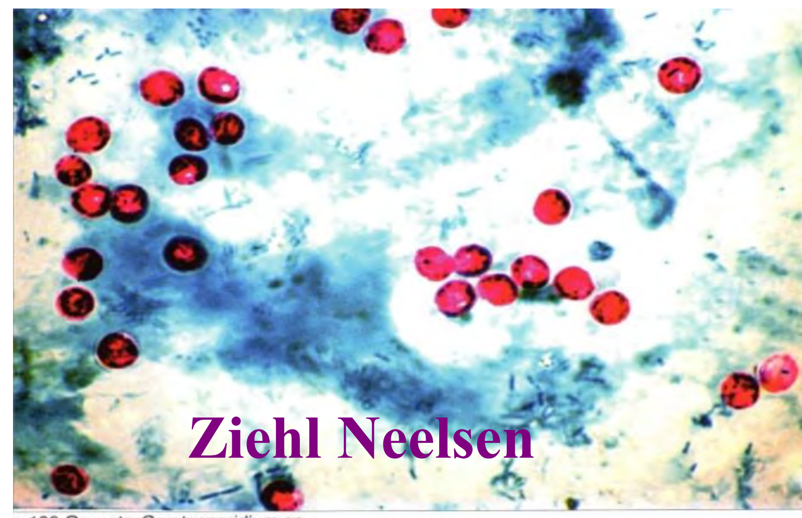
- **Frottis fécal coloré: Technique de Ziehl- Neelsen modifiée par Henricksen et Pohlenz: Oocystes dans les selles**

- IFD : Monofluokit *Cryptosporidium*.

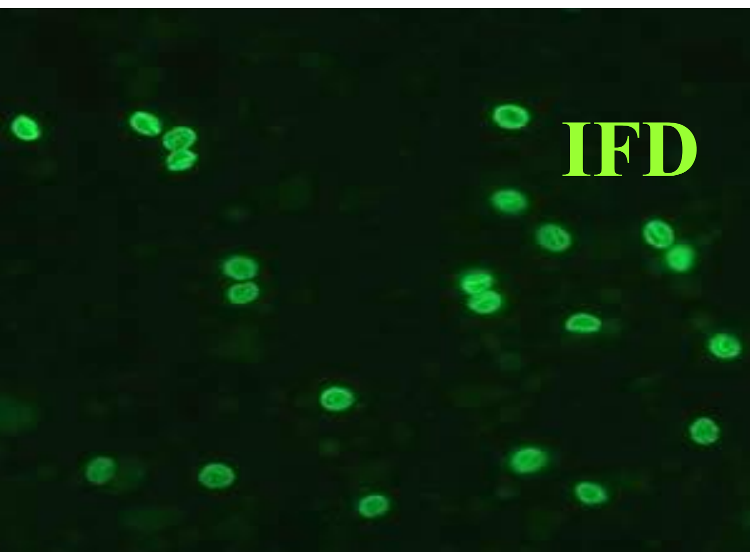
- Diagnostic Moléculaire

Oocyste de *Cryptosporidium*





x 100 Oocyste *Cryptosporidium sp*





❑Traitement :

- **La paramomycine** : réduit la diarrhée sans éliminée le *Cryptosporidium.*

Quelque rémissions :

- **Furazolidone.**
- **Spiramycine.**
- **Difluoro - Methyl- Ornithine (DFMO).**

Approches thérapeutiques

- **Réduire l'exposition et l'auto-infection +++**
- **Reconstitution immunitaire ++++**
- Traitement antiparasitaire

Molécules évaluées

1- Macrolides

Azythromycine, Spiramycine, Clarithromycine, Roxythromycine

Azythromycine: efficacité rapportée , mais résultats controversés

2 - Aminoside de contact

Paromomycine (HUMATIN®), per os. 500 mg X 4/ jrs (7-14 jrs) puis 500 mg X 2/ jrs traitement au long cours.

3 - Antiparasitaire de synthèse

Nitazoxanide (CRYPTAZ®), 1 à 2 g par jour (ATU)

❑ Blastocystose :

Tableau : diarrhée fébrile

Les critères de pathogénicité:

- Nombre de *Blastocystis hominis* supérieur à 5 par champ.
- Présence de signes cliniques.
- Absence d'autre étiologie des diarrhées.

Son diagnostic : facile

➢ Intérêt croissant à ce parasite

✓ *Blastocystis* sur la liste des parasites à transmission hydrique par l'OMS (2008)

➢ Taxonomie et diversité génétique

✓ Largement distribué: Homme, animaux (les insectes, les reptiles , les oiseaux et les mammifères…

✓ Diversité génétique en 2003: Techniques de biologie moléculaire

✓ Analyses phylogénétiques: Grande diversité et caractère zoonotique de *Blastocystis*

✓ **Actuellement 17 sous type**

✓ Isolat: ***Blastocystis sp* ST3**

- **Blastocystose et immunodépression**

  - ✓Forte prévalence chez le sujet VIH positif

  - ✓**Corrélation entre Blastocystose et Taux de lymphocyte CD_4 inférieur à 200 élèts /mm^3**

Pneumocystose

Pneumopathie à *Pneumocystis jirovecii*

•Isolée pour la 1ere fois chez les nourrissons prématurés.

•1912: *P. carinii*

• 1999: *P. jirovecii*

Agent pathogène:

➢Champignon à localisation pulmonaire

• **Epidémiologie: SIDA**

➢Transmission aérienne, infection d'origine exogène

➢Spécificité d'hôte

➢Primo-infection chez plus de 90% enfants entre 2 et 4 ans

➢**Avant 1989 : 50 à 60% stade SIDA ayant moins de 200 CD_4/mm^3.**

➢**Depuis 2000 : 15 à 20% inaugural du SIDA**

❑Clinique :

- Début insidieux
- Tableau de pneumopathie interstitielle diffuse.
- Le tableau clinique comporte des signes non spécifiques:
  - Fièvre modérée.
  - Asthénie.
  - Amaigrissement.

Suivies par des signes pulmonaires:

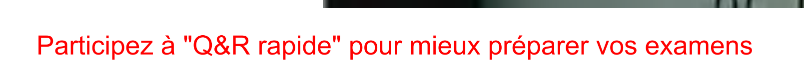
- Toux sèche ou peu productive.
- Dyspnée à l'effort.
- Hyperthermie à 40°C.

A ce stade un téléthorax montre:

- Opacités réticulo-nodulaire bilatérales.
- **Sans adénopathie.**
- **Sans épanchement pleural.**

A ce stade tardif on assiste à une insuffisance respiratoire aigue





Formes extra-pulmonaires: Rares

- Atteinte disséminée ou localisée
- **La localisation splénique est la plus fréquente**
- **Des formes pseudo tumorales digestives**

❑ **Eléments pronostics de pneumopathie à *P. jirovecii*:**

1) Les opacités pulmonaires interstitielles et alvéolaires diffuses sont corrélées à une plus forte mortalité.

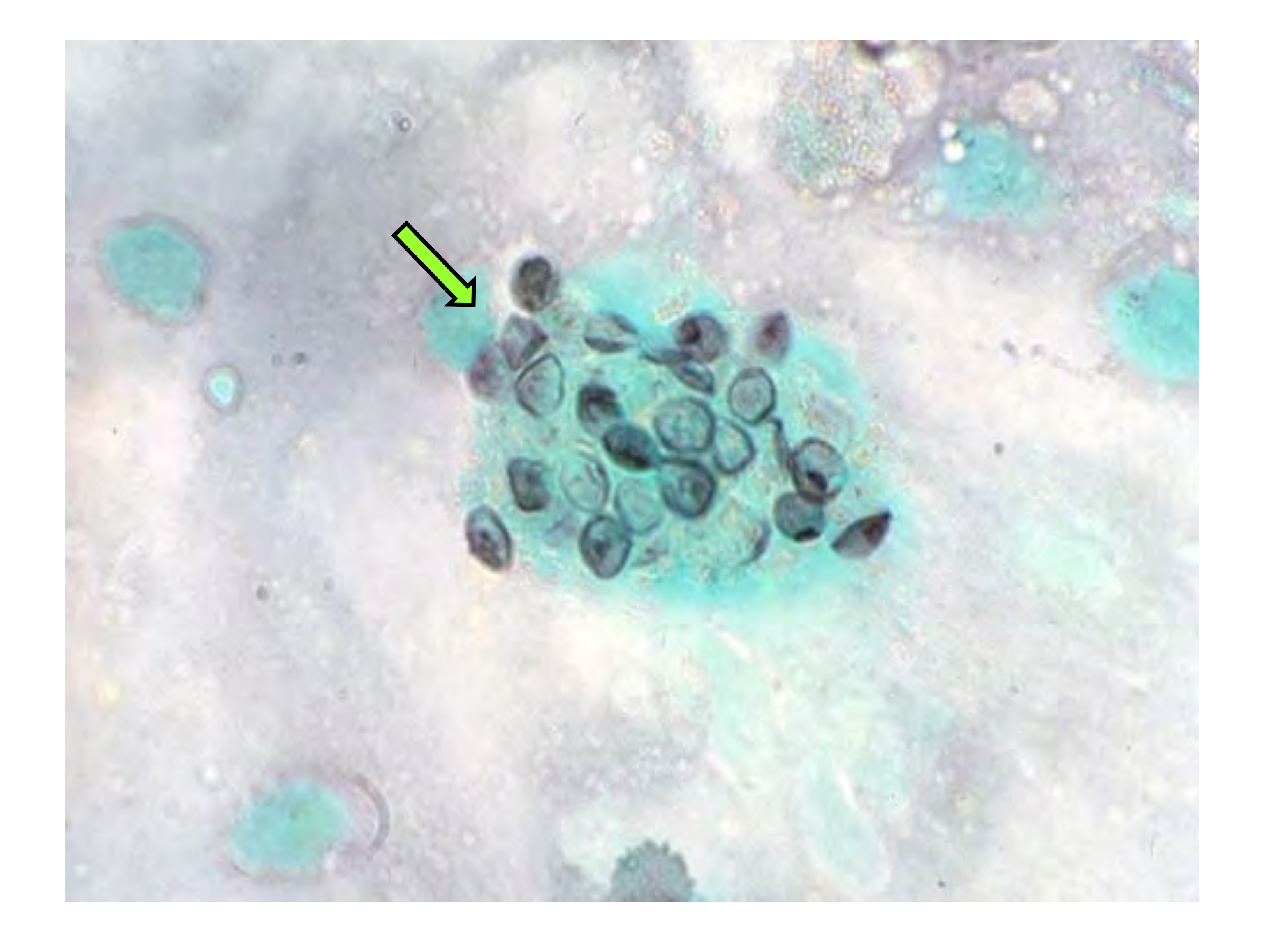
2) **Une polynucléose neutrophile supérieure à 5% est significativement associée à une mortalité supérieure à 30%.**

3) **Taux élevé en LDH ou sa persistance sont significativement associé à la mortalité.**

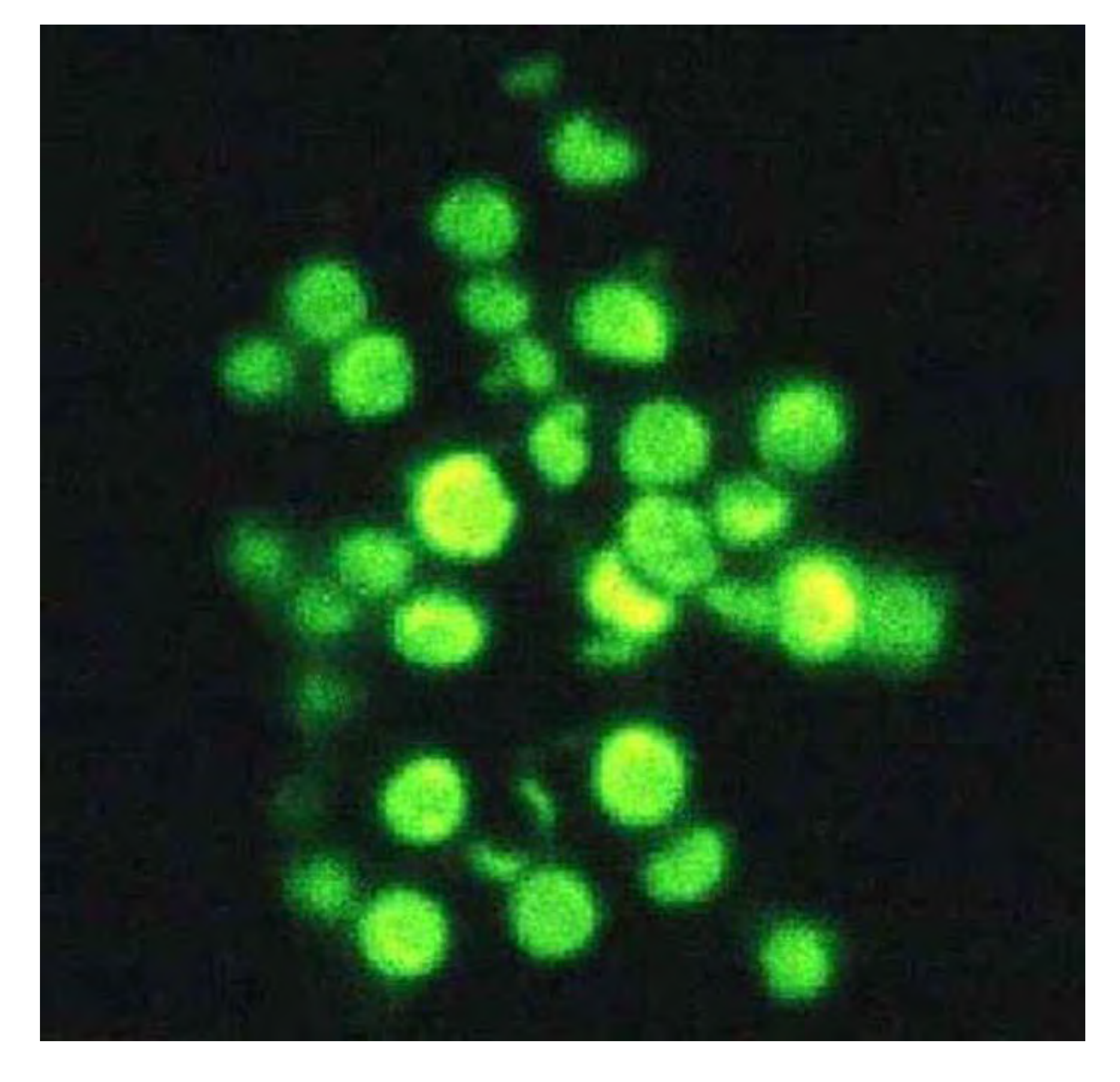
❑ Diagnostic:

- **Le meilleur prélèvement : LBA.**
  Crachat induits.

- Confection des frottis et coloration:
  - ✓ Coloration au PAS : colore la paroi kystique.
  - ✓ Coloration de Gomori - Grocott modifiée par Musto : met en évidence la paroi kystique.
  - ✓ Coloration de gram- weigert : met en évidence le matériel intra-kystique ainsi que la paroi.
  - ✓ Coloration au Giemsa: colore le matériel intra-kystique.
  - ✓ **Coloration de Chalvardjian et Graw** ou **coloration au bleu de toluidine** met en évidence le contenu intra-kystique.



Kystes de *P. jirovecii fluorescents par monoclonaux spécifiques dans un LBA*



➢ Traitement curatif:

✓**Cotrimoxazole (Bactrim®) IV max 12 amp/j ou per os,**

- 3 semaines, efficacité 85 %

✓**Pentamidine (Pentacarinat®) IV ou IM, 3 semaines**

- Efficacité 70 à 90 %
- Effets secondaires: hypoglycémie, arythmie, diabète

- **Chimioprophylaxie :**

SIDA : CD_4<200/mm^3

- Bactrim forte® 1cp/j
- Pentacarinat® en aérosols mensuels
- **Dépistage de porteurs**
- **Isolement des malades**
- **Port de bavette**

Microsporidioses

Introduction :

- *Enterocytozoon*
- *Encephalitozoon*
- *Nosema*
- *Pleistophora*

Epidémiologie :

- Protozoaire?? Non **CHAMPIGNON**
- Phylum : **Microspora**
- Classe : **Microsporea**
- Ordre : **Microsporida**
- **15 familles, 44 genres,1200 espèces.**
- **Chez l'homme, 4 genres sont connus comme pathogènes :**
  - ✓ ***Nosema***
  - ✓ ***Pleistophora***
  - ✓ ***Encephalitozoon.***
  - ✓ ***Enterocytozoon.***

- **Cycle évolutif** : deux étapes; la **schizogonie** et la **sporogonie**

Clinique :

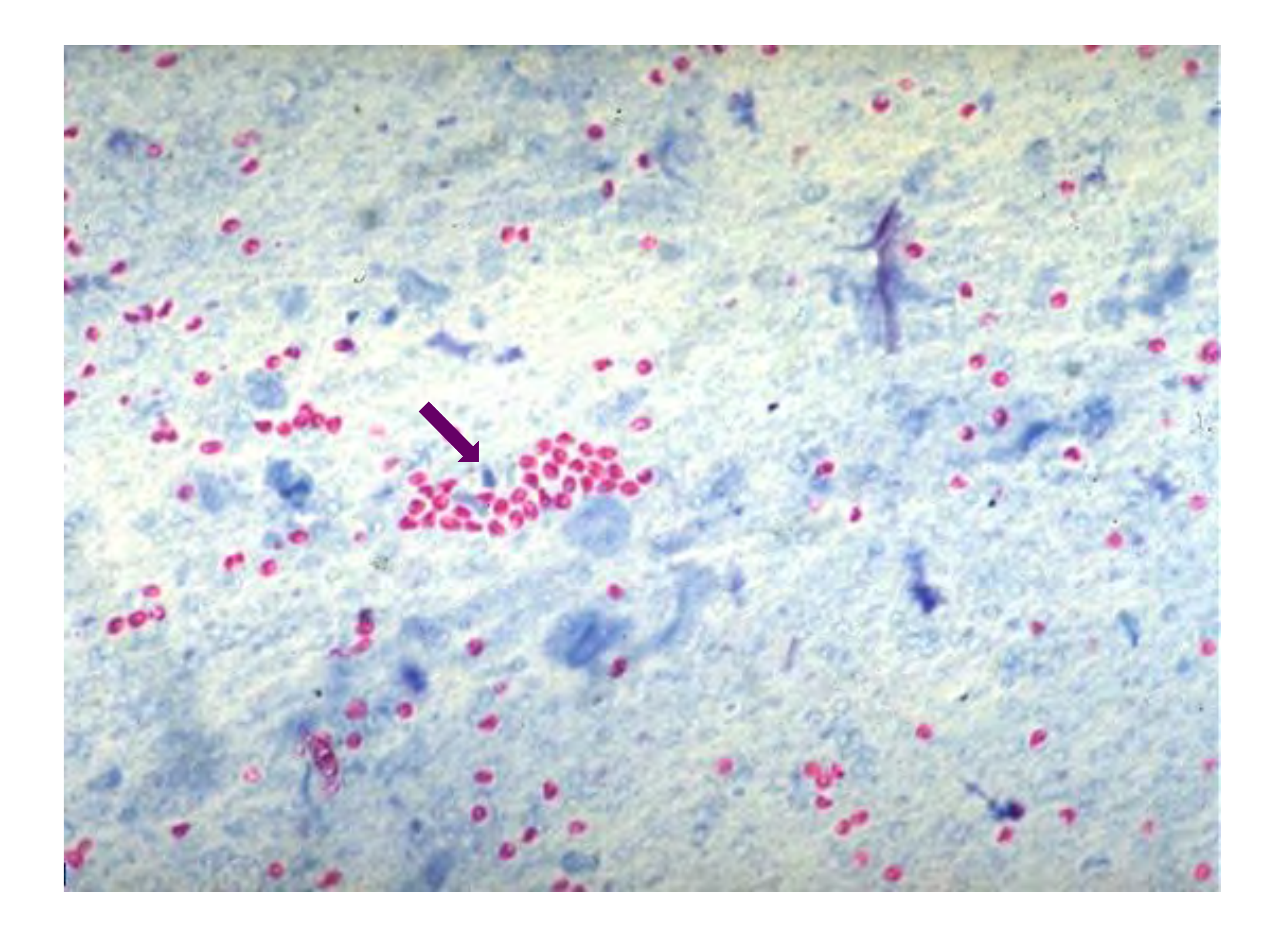
- Le tableau clinique: variable
- Immunodéprimés :
  - ✓ Kératite, Choriorétinite, Péritonite, Méningo-encéphalite.
  - ✓ **Entéropathie : diarrhée hydrique sans fièvre.**
  - ✓ **Taux de CD_4 à 50 éléments/mm^3**.

❑ Diagnostic :

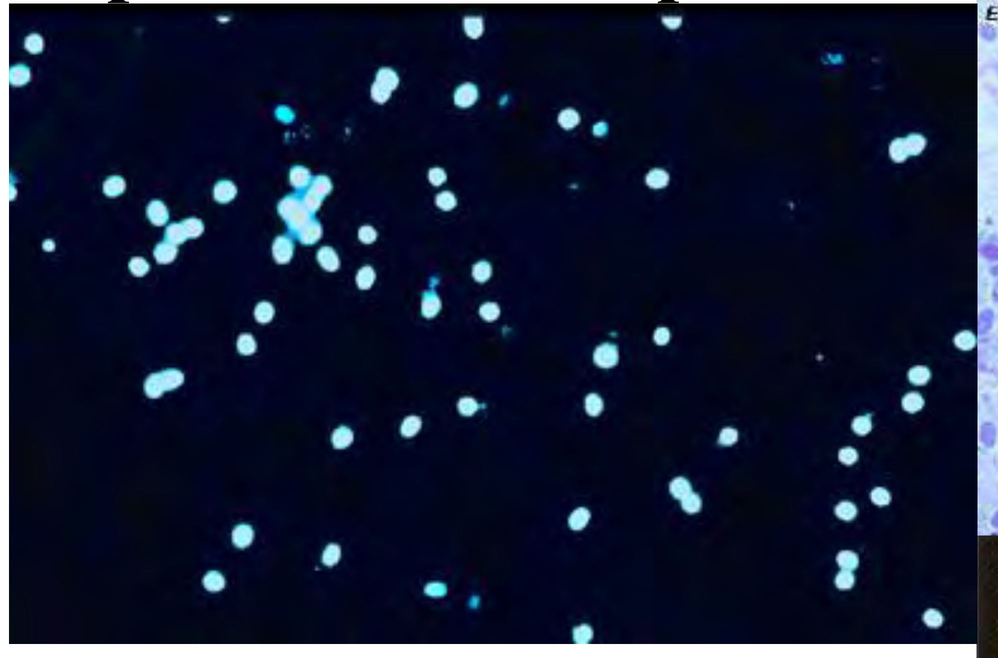
- Mise en évidence des spores
- Frottis coloré
- Techniques de coloration: Giemsa, le PAS, Trichrome de Weber et le Trichrome de Gomori modifié par Deluol
- L'Uvitex 2B.
- **PCR et Séquençage: Intérêt Traitement**

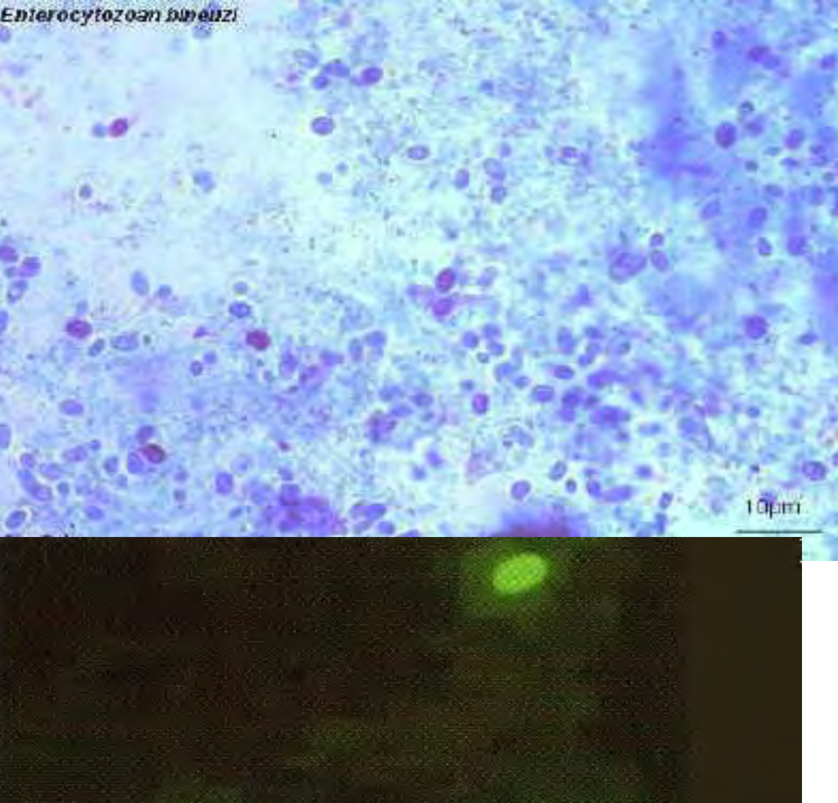
❑ Traitement:

- **Albendazole: Zentel®** 400mg , 4 semaines (*Encephalitozoon*)
- **Fumagiline:** 60mg/j durant 14 jours (*Enterocytozoon)*



Spores de Microsporidies





x 100 *Encephalitozoon intestinalis*
Utilisation d'un anticorps
monoclonal fluorescent
Dr Bordier - Suisse



Candidoses

- Fréquentes.
- **Facteur d'inclusion**.
- **Elle présentent des caractéristiques:**
  - Fréquentes, touchent **90% des sidéens.**
  - Révélatrice de la séropositivité VIH.
  - S'expriment par un muguet diffus et une œsophagite.
  - Tendance à la récidive.
  - Résistance au traitement.
  - Mauvais pronostic.
- **Clinique: candidose oro-pharyngée avec glossite dépapillante.**
  - **Dysphagie.**
  - **Pyrosis.**
  - **Brulures au passage des aliments.**
- Evolution: extension vers l'intestin, le colon, atteinte broncho-pulmonaire et atteinte systémique.
- Le diagnostic : évident









- Le SIDA a permis l’ **émergence de nouvelles espèces**:
  - ***Candida parapsilosis***
  - ***Candida lusitaniae***
  - ***Candida guilliermondii***
  - ***Candida glabrata***
  - ***Candida kefyr (pseudotropicalis)***

- Le traitement :
  - **Mycostatine® (nystatine) 4 à 6 millions d’unités par jour.**
  - **Fungizone ® (amphotéricine B), 2/j**
  - **Daktarin ®(miconazole), 1g/j.**
  - **Triflucan® (fluconazole), 50 à 400mg/j.**
  - **Nizoral® (kétoconazole), 200mg/j.**
- Les candidoses profondes:
  - Fungizone ® en association avec l’Ancotil®.
  - **Le fluconazole : 100 à 400 mg/j.**

Cryptococcose

❑ Définition :

- Mycose d'évolution chronique
- Levure: ***Cryptococcus neoformans.***

❑ Epidémiologie :

- C'est une mycose opportuniste de répartition cosmopolite.
- **La cryptococcose survient chez les sidéens ayant moins de 100 CD_4/mm^3.**
- **Caractéristiques:**
  - ✓ **Peut révéler une séropositivité.**
  - ✓ **Forte prévalence.**
  - ✓ **Dissémination fréquentes.**
  - ✓ **Rechute par absence de stérilisation des foyers infectieux.**
  - ✓ **Mauvais pronostic.**

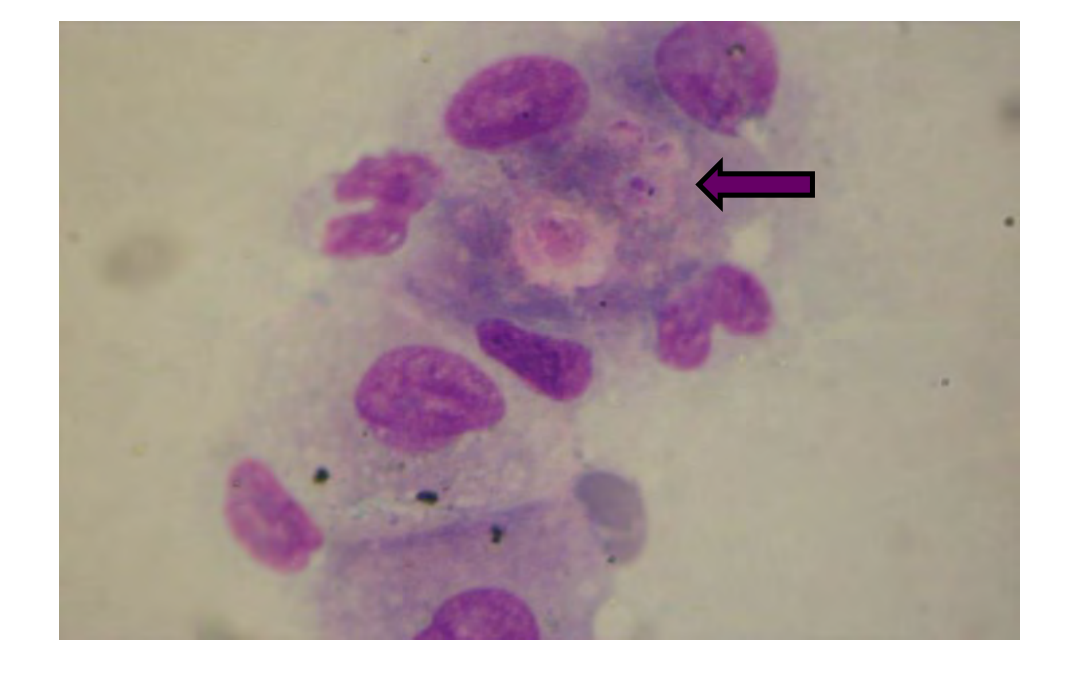
- **Clinique :**

  - **Cryptococcose neuro - meningée:**
    - Céphalées
    - Nausées – vomissements
    - Raideur de la nuque
    - Troubles neuropsychiques
    - Hypertension intracrânienne.

  - **Granulome cryptococcique = Torulome**: symptomatologie tumorale.
    - **Poumons:** asymptomatique.
    - **Peau:**
      - Complication inévitable.
      - Lésions papuleuses, des papulo - pustules acnéiformes , des ulcérations ou des granulomes inflammatoires.

- **Diagnostic** : (voire cours cryptococcose)

  - **Intérêt du sérotypage des souches et de l' antifongigramme**



Cryptococcus neoformans
Photo IPA

❑ Traitement :

- Ampho B en IV à raison de 0.1mg/kg le 1er jour, solubilisée dans 500 ml de SGI en perfusion lente en 6 à 8 heures.
- 5 fluorocytosine par voie intraveineuse ou per os à la posologie de 100 - 200 mg/kg/j en 4 prises sur 6 à 8 heures.

D'autres molécules peuvent être utilisées

- Fluconazole: 200 à 400mg/j.
- Itraconazole: 400mg/j en traitement d'attaque et 200mg/j en traitement d'entretient

Un schéma a été retenue chez les sidéens:

- **Fungizone ® pendant 2 semaines puis**
- **Triflucan ® 400mg/j pendant 30 à 45 jours puis**
- **Triflucan ® 200mg/j à vie avec risque de sélection de souches résistantes.**